

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr.med.G.A. N e u h a u s

AMINOPEPTIDASE - AKTIVITÄT IM URIN BEI
PATIENTEN MIT HYPNOTICA-INTOXIKATIONEN
UND UNTER DEN BEDINGUNGEN DER VITA REDUCTA

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gunter Grosse
aus Berlin

1969

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr.med.G.A. N e u h a u s

AMINOPEPTIDASE - AKTIVITÄT IM URIN BEI
PATIENTEN MIT HYPNOTICA-INTOXIKATIONEN
UND UNTER DEN BEDINGUNGEN DER VITA REDUCTA

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gunter Grosse
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med.Herbert L a x
Referent: Professor Dr.med.Günter N e u h a u s
Korreferent: Professor Dr.med.Hans-Joachim D u l c e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15.12.1969

DISPOSITION

=====

	Seite
I EINLEITUNG (Tab.1)	1
II FRAGESTELLUNG	5
III PATIENTEN (MO - F4)	6
IV METHODE (UAP)	7
V ERGEBNISSE	8
1) Labortechnisch	8
11. Fehlerquellen	8
a) Zeitfaktoren bei der photometrischen Bestimmung des Azofarbstoffes	
b) Nebenreaktionen (Tab.2)	
c) Aktivitätsverlust ($UAP = f(t)$)	
12. Eichkurve ($UAP=946,7 \cdot E_{546}^{(U/1)}$)	10
13. Korrelationen der UAP zu anderen Laborwerten oder zum klinischen Verlauf (Tab.3, Abb.1)	10
2) Kasuistisch (Tabellen MO-M4 und FO-F4)	14
3) Statistisch (Abb.2)	24
VI DISKUSSION	28
VII ZUSAMMENFASSUNG	31
VIII LITERATURVERZEICHNIS	32



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINLEITUNG

Die kolorimetrische Bestimmung der Amino-peptidase (AP) geht auf grundlegende biochemische Untersuchungen vor allem amerikanischer Autoren zurück (5,11,16,17,18, 20,21,28).

Die überwiegende Zahl der Befunde spricht dafür, daß die AP ein Gemisch mehrerer ähnlicher Enzyme nur relativer Substratspezifität darstellt (25,35,56), das man präparativ und auf Grund differenter Wirkungsbedingungen von der "klassischen" Leucinamino-peptidase unterscheiden muß (22,37,39,49,50,51,52,53,55).

Ähnlich wie bei verschiedenen Säugern (12,34,37,40) findet sich beim Menschen ein beträchtlicher AP - Gehalt in der Niere (20,21,49), ebenso in der Prostata, den Testes, weniger in der Harnblase und im Uterus (21).

Als histotopographischer Schwerpunkt der AP innerhalb der menschlichen Niere erweisen sich die proximalen Tubuli contorti (20,36).

Das AP - Gemisch läßt sich auf verschiedene Proteinfraktionen (4,27,47,48,49) und subcelluläre Fraktionen (29,37,46) aufteilen.

Die AP - Aktivität im Urin erscheint kaum beeinflusst von ihrer Serumaktivität, von zellulären Harnbestandteilen oder von einer Proteinurie (6,24,26). Im physiologischen Bereich geht sie vermutlich auf die "Mauserung" der Tubulusepithelzellen zurück (25). Den oben skizzierten Ergebnissen steht die Vorstellung entgegen, daß die AP unter pathologischen Bedingungen bei beträchtlicher Proteinurie oder erhöhter Serumaktivität renal ausgeschieden oder im Falle eines zell-

reichen Urins aus zerfallenden Zellen zusätzlich freigesetzt wird (18,25,54). Im Zusammenhang mit ihren Untersuchungsbefunden (s.u.) deutet die Mehrzahl der Autoren eine meßbare Aktivitätserhöhung der AP im Urin im wesentlichen als tubuläres Symptom. Intracelluläre AP können nur solche Nephren vermehrt in den Harn abgeben, die zwar geschädigt sind, aber noch an der Harnbereitung teilnehmen (10).

Die sich anschließende Übersicht (Tabelle 1) faßt die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren (vgl. Literaturverzeichnis) zusammen, obwohl ihre Untersuchungsmethoden nicht genau übereinstimmen. Wegen der unterschiedlichen Fallzahlen bezieht sich die zitierte Aktivitätserhöhung der AP im Urin z.T. nur auf einzelne Patienten, besitzt z.T. aber auch statistische Aussagekraft.

<u>Pathophysiologische Situation</u>	<u>Untersucher</u>
Körperliche Belastung Gesunder	26
Graviditas, bsd.mehrfach und kompliziert	25, 33
STREPTASE oral bei Gesunden	41
SALICYLAT oral bei Gesunden	13
Urographie i.v.,bsd.b.renaler Vorschädig.	8, 9
<u>Renale Erkrankung</u>	
Akutes Nierenversagen, insbes.schwer	6, 7, 8,10,25
Akute u.subakute Glomerulonephritis	6, 7, 8,10,
Chronische Nephritis	25
Akute Pyelitis	25
Schwere Pyelonephritis	26
Nach Nierenoperationen	10,26
Chemotherapie bei renaler Vorschädig.	6, 8,10
<u>Extrarenale Erkrankung</u>	
Verschiedene Urogenitalerkrankungen	26
Akute Hepatitis, Verschlußikterus	6,25
Entzündungen	6, 8,26
Postop.,bsd.n.schweren und Herzoperationen	6, 8,18
Verbrennungen und Radiotherapie	3, 6, 7, 8
Malignome	18,19
Postop.stärker u.länger b.Malignomen	18

Tabelle 1 Erhöhte AP - Aktivität im Urin beim Menschen
 (Aus der Literatur zitierte Befunde)

Einheitlicher als diese Beobachtungen beim Menschen erscheinen tierexperimentelle Befunde: Bei Ratten tritt nach Kaliumentzug, der nur diskrete histologische Nierenveränderungen verursacht, eine reversible Erhöhung der AP-Aktivität im Urin auf (43). Nach toxischer Nierenschädigung (9,14,41,42), besonders im Bereich der proximalen Tubuli, nach großflächigen Verbrennungen, nach hämorrhagischem Schock (9), nach anaphylaktischem Schock (41) und nach Histaminliberation (41,44) nimmt die AP - Aktivität im Ratten-Urin ebenfalls zu. Der Aktivitätsanstieg der AP im Urin entspricht zwar nur einem Bruchteil ihres geschätzten Aktivitätsverlustes im Nierengewebe (14), doch sprechen die Aktivitätserhöhung der AP im Urin ohne eine solche im Serum (14), ihre trotz bilateraler Nephrektomie unveränderte Serumaktivität und die elektrophoretische Gleichheit der AP aus der Niere und im Urin, die sich eiweißchemisch von der Serum-AP unterscheidet (32), für die renale Herkunft der AP - Aktivität im Urin.

II FRAGESTELLUNG

An diese Vorkenntnisse knüpften sich folgende Fragen:

- a) Ist die Aminopeptidase - Aktivität im Urin (UAP) bei schweren Schlafmittel-Intoxikationen oder unter den Bedingungen der Vita reducta (30,38) erhöht?
- b) Lassen sich Schweregrad, Verlauf und Prognose von Hypnotica - Intoxikationen mit Hilfe der UAP abschätzen?
- c) Informiert die UAP bei diesen Noxen insbesondere über die renale Schädigung?

Sie veranlaßten die nachstehende Untersuchung an unserer Klinik.

III PATIENTEN

Die 231 untersuchten Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt, jeweils für beide Geschlechter (M,F) entsprechend:

MO,FO: "Nierengesunde Männer bzw.Frauen", Patienten ohne anamnesticke Hinweise auf eine Nierenerkrankung, deren arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Urinausscheidung, Urinstatus und Serumkreatininspiegel im Normbereich lagen. In diese Gruppe wurden auch Patienten mit leichten Intoxikationen aufgenommen.

M11,F11: Patienten mit vorwiegend tubulären Nephropathien.

M12,F12: Patienten mit vorwiegend glomerulären oder vasculären Nephropathien.

M2,F2: Patienten mit mittelschwerer Schlafmittel - Intoxikation, also im Coma ohne Beeinträchtigung der Vitalfunktionen.

M3,F3: Patienten mit schwerer Schlafmittel-Intoxikation, also mit Störung der Vitalfunktionen.

M4,F4: Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta (38). Zu solchen schwersten Zuständen können die verschiedensten Noxen führen, davon: schwere Schlafmittel-Intoxikation (M41, F41), schwere CO-Intoxikation (M42, F42), schweres Schädel-Hirntrauma (M43, F43), Apoplexie (M44, F44), Dekompensation eines Cor pulmonale (M45, F45) und verschiedene andere Ursachen (M46, F46).

IV METHODE

Mit dem "LAP-Farbstest" der Fa.C.F.Boehringer und Soehne, Mannheim (Biochemica-Test-Combination Nr.15990) bestimmten wir die durch den Urinzusatz erhöhte Hydrolyse-
rate von L-Leucyl- β -naphthylamid, wobei wir der Puffer-
Substrat-Lösung 0,05 ml Urin (statt Serum in der Arbeitsvorschrift) zugaben. Da im Urin ein Gemisch von Amino-peptidasen vorliegen dürfte und dementsprechend optimale Wirkungsbedingungen nicht streng definierbar sind, sollen die hier verwandten biochemischen Reaktionsbedingungen formuliert werden: Der Versuchsansatz enthielt 0,683 mmol/l Substrat und 0,033 mmol/l Phosphatpuffer und war auf ein pH von 7,2 eingestellt. Die Reaktionstemperatur betrug 25°C. Unter Berücksichtigung der oben gemachten Einschränkungen wurde an der Substratspaltung eine Enzymaktivität berechnet und als Amino-peptidase - Aktivität im Urin (UAP) in Einheiten U/l angegeben (45). Die aufgeführten Meßwerte sind Mittelwerte mindestens einer Doppelbestimmung.

V ERGEBNISSE

Während sich das Zentrifugieren nach dem HClO_4 -Zusatz bei der Bestimmung der UAP als überflüssig erwies, sind einige Fehlerquellen bei dieser Methode zu berücksichtigen:

- a) Zeitfaktoren verursachten Abweichungen bei der photometrischen Bestimmung einer gleichen Menge des Azofarbstoffes. Je später man den Essigsäure-äthylester zusetzte und je länger man die Meßlösung (Essigester mit dem ausgeschüttelten Farbstoff) vor dem Photometrieren stehen ließ, desto niedriger wurde die Extinction.
- b) Setzte man der Puffer-Substrat-Lösung nach der Inkubation und der HClO_4 -Zugabe nachträglich 0,05 ml Urin zu, erhielt man eine Extinction, die größer als diejenige des Leerwertes war, der als Bezugswert (relativer Nullpunkt) diente. Diese "basale Extinction" betrug durchschnittlich $z = 0,002 \pm 0,002$ und entsprach einer "scheinbaren UAP" von $y = 2 \pm 2 \text{ U/l}$ (Tabelle 2). Dieser Fehler beruhte wahrscheinlich eher darauf, daß Begleitstoffe im Urin mit dem Echtrot 3GL in einer Nebenreaktion einen Azofarbstoff meßbarer Extinction bildeten, als darauf, daß trotz der HClO_4 -Zugabe weiter eine meßbare Hydrolyse ablief. Aus dieser Beobachtung folgte umgekehrt, daß man UAP-Werte bis zu 2 U/l nicht sicher als echte Enzymaktivität bezeichnen kann.
- c) Die UAP einer bestimmten Urinprobe fiel schon innerhalb von 24 h deutlich ab, wobei das Ausmaß des Aktivitätsverlustes von dem Milieu dieser wässrigen Lösung und den Außenbedingungen abhängig.

z: Tausendfache Extinctionswerte bei $\lambda = 546 \text{ nm}$ ($10^3 E_{546}$).

Die Urinproben (0,05 ml) wurden dem Leerwert erst nach der Inkubation und nach dem HClO_4 -Zusatz zugegeben ("basale Extinction").

$10^3 E_{546}$	$10^3 E_{546}$	$10^3 E_{546}$	$10^3 E_{546}$
2	1	4	0
2	3	4	4
3	0	5	2
6	7	4	2
0	3	5	2
1	3	6	0
3	0	8	2
1	1	5	2
0	0	6	2
1	2	1	2
1	1	3	2
2	0	5	0
3	2	7	2
4	0	1	3
0	1	1	4
0	2	1	0
0	4	2	1
1	2	2	1
0	4	3	1
0	3	3	1
0	5	2	9
1	4	2	11
$n = 88$		$\bar{z} \pm s_z = 2,4 \pm 2,2$	
		$v_z = 0,92$	

Der "basalen Extinction" $\bar{z} = 0,002 \pm 0,002$
entspricht eine "scheinbare UAP" $\bar{y} = 2 \pm 2$ (U/l).

Tabelle 2 Meßwertverfälschung durch Nebenreaktionen

Die Extinctionsmessungen (E_{546}) erfolgten mit einem Filter für die Wellenlänge $\lambda = 546$ nm. In einem Bereich $E_{546} \leq 0,4$ berechneten wir zwischen den vorgelegten Naphthylamin-Mengen und den zugehörigen Extinctionswerten eine echte Korrelation $r = +0,99985$. Aus dem Regressionskoeffizienten $b = 12,29422$ der Eichkurve ergab sich für die Berechnung der UAP in diesem Meßbereich folgende Formel:

$$UAP = 946,7 \cdot E_{546} \quad (U/l)$$

Bei dem Überblick über die Gesamtheit der UAP-Einzelwerte und über die Gruppen von Bestimmungen, die bei der Verlaufsbeobachtung einzelner Patienten gesammelt wurden, suchten wir nach Abhängigkeiten der UAP von anderen Laborwerten und vom Krankheitsverlauf: Die UAP stieg signifikant an, wenn Symptome eines akuten Nierenversagens (ANV) auftraten. Zu einem großen Teil handelte es sich allerdings um präfinale Beobachtungen. Kam es unter den Bedingungen der Vita reducta zu einem präfinalen Versagen der Nierenfunktion ohne eigenen Krankheitswert, nahm die UAP typischerweise, also in der überwiegenden Zahl dieser Fälle, deutlich zu. Die Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der UAP(t) beim Auftreten von Symptomen des ANV. Die Zeitpunkte t_1 in (d) beziehen sich auf den Tag $t_0 = 0$ des Beginns dieser Symptomatik. Die Auswahl der qualitativ repräsentativen Verlaufskurven ("d"bis"h") ist der Tabelle 3 zu entnehmen, in der die tägliche Urinausscheidung ("Urin" in ml/d) und die Serumkreatininkonzentration ("KR" in mg/100 ml) zum Zeitpunkt t_0 den Werten an einem früheren Tag, für den also $t_1 \leq 0$ gilt, gegenübergestellt sind. Für die weniger einheitlichen Beobachtungen, die präfinal bei Schlafmittelvergiftungen ohne die Kriterien der Vita reducta gemacht wurden, gelten diese Verlaufskurven nicht mehr als repräsentativ. Da sich die UAP auch bei typischem ANV weniger gleich-

artig verhielt, muß man die Kurven "a" bis "c" gleichberechtigt nebeneinander betrachten.

Kurve Pat. Gruppe Diagnose
(Abb.1) (Tab.)

a	B,H	M11	Typisches ANV Tox.Hämolyse, Methämoglobin- ämie und Gastroenteritis	t _i	t _i Urin	t _i KR _S	t _o Urin	t _o KR _S
b	A,O	M11	Or.Kresol/Alkoh.-Intox.mit schwerer Ösophago-Gastroen- teritis				29	7,9
c	K,A	F11	Or.Sublimat-Intox.,Gastro- enteritis				1530	4,6
d	J,F	F41	Präfinales Nierenversagen bei Vita reducta				4	7,8
e	S,J-P	M42	Schwere Veronal-Intox.	-2	6500	1,3	61	2,9
f	K,A	M43	Schwere CO-Intox.	-1	1230	0,5	235	4,1
g	Z,H	M44	Schweres Schädel-Hirntrauma	-7	1420	3+)	30	20+)
			Einbruch einer hypertonischen Massenblutung v.d.Stammgangl. re i.d.III.Ventrikel	-4	610	1,0	130	5,5
h	A,E	F46	Reinfarzierung i.Op.-Gebiet n.Dünnd.Resektion u.thromb- embolisch.Kleinhirnininfarkt, peritonitis				815	4,1

+¹) Harnstoff-N(mg/100 ml) im Serum

Tabelle 3 Symptome des ANV

Sonst fanden sich keine systematischen Korrelationen der UAP zu anderen Parametern wie Kreatininkonzentration im Serum, Blutdruck, Urinmenge, Urindichte, Proteinurie, Prothrombinspiegel im Blut, Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, Körpertemperatur oder Alter. Bei der Beobachtung der einzelnen Krankheitsverläufe änderte sich die UAP (t) nicht typisch in Abhängigkeit von der Zeit t.

Wegen der beschriebenen Erfahrungen verwandten wir frische, meist durch Blasenkatheter gewonnene Urinproben. Da Symptome des akuten Nierenversagens im Verlauf von Intoxikationen mit Hypnotica oder der Vita reducta bei unverzüglicher Intensivbehandlung nicht typischerweise, sondern relativ selten auftraten und keine zu verallgemeinernden Beziehungen der UAP-Werte zum klinischen Verlauf oder zu anderen Laborwerten bestanden, führten wir auch von längeren Verlaufsuntersuchungen für jeden Patienten nur den UAP-Mittelwert als repräsentativ auf ($\overline{UAP}$).

Die wichtigsten Daten der Kasuistik wurden aus einer ausführlichen Aufstellung extrahiert und tabellarisch zusammengefaßt (Tabellen MO - M4 und FO - F4). Dabei sind unter "P art" der arterielle Blutdruck in (mm Hg), unter "Urin" die tägliche Urinausscheidung in (ml/d), unter "s" das spezifische Gewicht des Urins, unter "PR_U" die Proteinurie in (‰) nach ESBACH und unter "KR_S" die Serumkreatininkonzentration in (mg/100ml) angegeben. In Fällen ohne pathologische Kreatininwerte beruht die eventuelle Einreihung in die Nephropathien auf charakteristischen Clearance-Ergebnissen.

Pat.	Diagnose	UAP (U/1)
B,O	Emphysembronchitis	12
K,W	Myokardinfarkt	8
W,W	Vasc.Myok.-Degen.,Emphysem,Diab.mell.	8
H,W	Leichte Intoxikation	2
H,G	" "	6
H,H	HWS-Syndrom	10
G,K	Lab.Hypertonie	6
G,A	Diabetes mell.	6
F,K	Cor pulm.bei Lungenemphysem u.Kyphoskoliose	8
W,G	Ulcus ventr., Demyel.Encephalitis diss.	5
R,O	Periph.art.Verschluß-Sdr.bd.Beine	13
V,K	Zust.n.Commissurotomie wg.Mitr.Stenose	8
G,F	Adipositas	8
D,G	Ulc.duod.n.Corticoid- u.Irgapyrinbehandlung	4
L,P	Myokardinfarkt	8
Sch,W	Oberflächengastritis	6
A,A	Konversionsneurose	5
R,W	Tox.Hepatose, Epilepsie-Sdr.b.Alkoholabusus	11
W,H	Rekomp.biventrik.Herzinsuffizienz	7
M,W	Biventr.Herzinsuff.b.komb.Mitralvitium	10
W,H	Leichte Intoxikation	1
K,F	" "	3
M,P	" "	0
R,H	" "	1
W,M	" "	0
N,N	Gesunder	2
F,H	Leichte Intox.,chron.Alkoh.-Abusus,Bronchitis	5
K,D	Leichte Intoxikation	4
28 = n		$\bar{x} \pm s_x = 6 \pm 3,6$
		$V_x = 0,595$

Tabelle M O "Nierengesunde Männer"

Tabelle M 1 Männer mit Nephropathie

Pat.s.u.: M1 = M11 + M 12		
14 = n	$V_x = 0,874$	$\bar{x} \pm s_x = 8 \pm 7,3$

Pat.	Diagnose	P art.	Urin/ s.	PR _U	KR _S	UAP (U/l)
T, F	Interstit. Nephritis, komp. Retention	14o/ 5o	312o/1o	opal	14,2	0
E, G	Schw. Niereninsuff. inf. chron. Pyeloneph.	18o/1oo	2oo/1o	3	14,2	5
F, G	NB.-Ausgußstein, rez. Pyelonephritis	16o/ 9o		Trb.	7,4	12
W, F	Chron. interstit. Nephritis (Phenacetin)	15o/ 8o		(+)	3,3	4
H, O	Tubl. interstit. Nephropathie b. chron. Hg.-Intox.	115/ 8o	7oo/15	ø	o,8	6
B, H	Tox. Hämolyse u. Methämoglobinämie mit ak. Niereninsuff., Gastroenteritis	155/1o5	43oo/22	45	8-13	23
A, O	Kresol/Alkoh.-Intox. mit akuter Nieren- insuff.	165/85	16oo/1o	o,5	5,8	10

7 = n

$$\bar{x} + s_x = 9+8,0$$

$$V_x = 0,873$$

Tabelle M 11 Männer mit vorwiegend tubulärer Nephropathie

A, C	Gicht mit vorw. vasc. Schrumpfnieren	14o/ 8o	65o/13	1-2	8-14	5
R, C	Chron. Niereninsuff. inf. chron. Glomerul. Nephritis	3oo/16o	3oo/15	2	12	13
R, H	Chron. Glomerul. Nephritis im Endstadium	175/1o5	31o/12	o,5	11,4	8
T, H	Chron. Glomerul. Nephritis	19o/15o			4,7	1
T, A	Schrumpfnieren bds. n. Urolith.	195/ 9o	7oo/15	ø	2,1	7
P, H	Hypertonie, Herzinsuff., vasc. Nephropath.	185/1oo	14oo/15	opal	1,5	22
G, W	Vasc. Schrumpfnieren bds. b. Arteriosk.	12o/ 8o	4oo/29	ø	1,4	0

7 = n

$$\bar{x} + s_x = 8+7,6$$

$$V_x = 0,964$$

Tabelle M 12 Männer mit vorw. vasc. u. glomerul.

Nephropathie

Pat.	$\overline{UAP} (U/1)$	Pat.	$\overline{UAP} (U/1)$
P,K	3	R,A	12
L,W	0	W,M	16
H,H	16	H,M	2
Z,H	1	W,W	17
O,J	14	M,D	5
Sch,W	6	N,A	8
St,H-G	1	F,H	0
C,R	4	Sch,H	5
S,F-O	1	C,H-D	4
V,L	8	T,H	5
Sch,D	3	B,W	3
		R,W	23
		E,L	0
		F,H	10
		W,H	3
		Sch,W-D	0
		Sch,H	8
		Z,P	6
n = 11		n = 18	
$\overline{x} \pm s_x = 5 \pm 5,5$		$\overline{x} \pm s_x = 7 \pm 6,4$	
$V_x = 1,047$		$V_x = 0,909$	
Tabelle M 2 Männer mit mittel- schwerer Schlafmit- telintoxikation		Tabelle M 3 Männer mit schwerer Schlaf- mittelintoxika- tion	

Pat.	Ursache	UAP (U/1)
O,P	M41	2
P,K	<u>Schwere Schlafmittel-Intoxikation</u>	37
L,H		7
L,G	(n = 4 / $\bar{x} \pm s_x = 12 \pm 17$ / $V_x = 1,403$)	2
St,A	M42	13
S,J-P	<u>Schwere CO-Intoxikation</u>	53
H,M		10
G,H	M43	21
R,R	<u>Schweres Schädel-Hirntrauma</u>	49
W,M		9
Sch,A		11
K,A		72
M,W		13
B,F		6
F,D		48
Z,J	M44	29
H,H	<u>Apoplexie</u>	26
G,K		4
Z,H		127
K,O	M45	7
R,F	<u>Dekompensiertes Cor pulmonale</u>	26
Sch,W		58
	M46 Varia	
R,J	Posttraum.häm.Schock,mehrf.Herzstillstände	35
K,J	Thyreotoxische Krise	13
G,L	Hypox.Cerebralschaden n.Reanimation wegen Herzstilland	3
W,F	Ligat.d.re.Car.ext.wg.intraop.häm.Schock, infizierter Hirninfarkt	17

$$26 = n$$

$$\begin{aligned}\bar{x} \pm s_x &= 27 \pm 29 \\ V_x &= 1,052\end{aligned}$$

Tabelle M 4 Männer unter den Bedingungen der
Vita reducta

Pat.	Diagnose	UAP (U/l)
St,E	Pericarditis constrictiva	11
N,A	Postop. Infarktpneumonie	7
M,H	Chron. Oberflächengastritis	11
W,R	Eisenmangelanämie	3
W,B	Polyneuropathie b. Lebersteatocirrhose	3
A,H	Essentielle Hypertonie	6
H,H	Ess. Hypertonie, Herzinsuff., Diabetes mell.	6
M,M	Oculomot.-Parese li., mot. Dysphasie	6
W,A	Diab. mell., lab. Hypertonie, Spondylosis	2
D,L	Leichte Intoxikation, chron. Pankreatitis	2
K,Ch	" " , Lebersteat. b. Alkoh.-Abusus	18
M,E	Anterosept. Myokardinfarkt	2
R,A	Lungenadenomatose	2
M,R	Leichte Intoxikation	0
J,V	" "	1
J,S	" "	1
P,E	" "	5
M,R	" "	0
B,R	" "	1
F,H	" "	0
W,I	" "	5
H,E	" "	5
J,E	" "	1
L,A	" "	1
K,E	" " , Osteopor., hirnorg. Psych.	2
Sch,I	" "	2
H,L	" "	1
Sch,M	" "	5
F,R	" "	2
H,E	Alkohol-Intoxikation b. endog. Depressionen	1
F,K	Leichte CO-Intoxikation	6
K,Ch	Leichte Intoxikation	8

32 = n

$$\bar{x} \pm s_x = 4 \pm 4,0$$

$$V_x = 0,99$$

Tabelle F O "Nierengesunde Frauen"

Tabelle F 1 Frauen mit Nephropathie

Pat.s.u.: F1 = F11 + F12

28 = n

$$V_x = 1,14$$

$$\bar{x} \pm s_x = 6 \pm 7,0$$

Pat.	Diagnose	P art.	Urin/ s	PR _U	KR _S	UAP(U/l)
P, M	Pyelonephrit. Schrumpfnieren bds. Urolith.	140/ 65	900/16	1,5	4,2	10
T, E	Pyelonephrit. Nephrocyrrh., ak. Schub	130/ 80	680/12	opal	2,6	2
K, M	Interstit. Nephritis	135/ 90	1000/06	0,5	4,0	18
N, E	Chron. interstit. Nephritis	135/ 70	1400/12	0,5	11,1	7
A, I	Interstit. Nephritis, PCP	130/ 80	2250/12	0,5	2,4	2
M, M	Sklerosd. interst. Nephrit., Pap. Nekrosen	160/ 90	425/08	5	21,9	3
V, J	Interstit. Nephritis, pyelonephr. sub	180/ 70	1000/11	1,5	9,7	5
G, E	Zust. n. Nierenversagen inf. hepatocholangioen. Sdr.	130/ 80	440/23	opal	1,7	24
M, A	Cystennieren, Nierenfibrose, asc. Infekt.	210/125	1060/13	3-11	415	6
T, E	Polyur. Phase des ANV n. fieberh. Abort	120/ 70	3150/04	opal	6,6	0
B, H	Chron. Pyelonephr., Phenacetinab., Diab.	205/115		1	8,1	1
V, E	Chron. Nephritis, Hypertonie, Herzinsuff.	210/120		Trb.	2,3	1
B, Ch	Pyelonephrit. Schrumpfnieren	210/110	920/11	1,8	25,8	1
G, I	" " " Pap. Nekr., phenac.	130/ 90		0,5	3,9	2
B, L	Recid. Pyelonephr. m. chron. Niereninsuff.	180/115	980/15	opal	7	2
R, I	Zust. n. ak. Nierenvers. inf. febr. Aborts	120/ 80	1600/11	opal	2,5	3
F, G	Pyelonephr. bed. Insuff. d. Restniere	190/110				2
K, A	Sublimatintox. mit ak. Niereninsuff.	155/ 55	4400/11	1	9,6	4
B, E	Passag. Niereninsuff. n. Oxalatintox.	190/100	1350/18	Trb.	3,2	5

19 = n

$$\bar{x} + s_x = 5 \pm 6,2$$

$$V_x = 1,196$$

Tabelle F 11 Frauen mit vorwiegend tubulärer Nephropathie

Pat.	Diagnose	P art.	Urin/ s	PR _U	KRS	UAP (U/l)
B,E	Chron.Glomerulonephritis	160/100	1450/14	41	9,4	4
E,A	Vasc.Schrumpfieren bei Hypertonie	180/100	1040/16	3-4	2,8	7
B,U	Chron.Glomerulonephritis, Endstadium	140/100	310/13	9-14	17,7	2
S,M	Kimmelstiel-Wilson	230/115	700/05	4	11,8	5
B,M	Amyloidose der Nieren u. Leber	110/ 80	2650/15	5,5	1,0	8
Sch,G	Chron.extracap.Glomerulonephritis	190/130	2040/10	2,5	6,8	6
W,M	Nierendysplasie, Glomerulonephritis	140/100	105/08	2,3	++)	4
A,E	Nephrot.Sdr.b.chron.Glomerulonephrit.	130/ 90	1050/19	3,2	1,0	30
S,G	Chron.Glomerulonephritis	175/110		42,5	9,0	7

9 = n

$$\bar{x} + s_x = 8 + 8,4$$

$$V_x = 1,037$$

++) Serum-Harnstoff 127 mg%

Tabelle F 12 Frauen mit vorw. vascul.u.glomerul.
Nephropathie

Pat.	$\overline{UAP} (U/1)$	Pat.	$\overline{UAP} (U/1)$
W,M	2	K,B	4
K,E	4	M,M	5
B,M	0	G,E	20
S,Ch	5	H,E	0
H,M	12	C,J	4
Z,W	5	K,F	0
K,U	1	S,G	1
K,A	1	L,M	10
M,I	1	A,E	14
L,Ch	2	G,J	4
A,E	3	B,A	1
K,H	18	R,G	3
W,Ch	1	v.St,I	3
A,D	3	P,E	5
B,K	2	G,J	6
		U,U	9
		H,B	1
		B,B	2
		W,L	3
		L,U	1
		Sch,R	5
		B,R	3
		B,H	0
		K,E	1
		A,G	6
		R,E	11
		B,M	4
		W,E	2
		Sch,R	1
		Sp,I	15
		B,G	0
		R,G	4
		G,G	18

$$n=15 \quad \bar{x} \pm s_x = 4 \pm 4,9$$

$$v_x = 1,21$$

Tabelle F 2 Frauen mit mittel-
schwerer Schlafmit-
tel-Intoxikation

$$n=33 \quad \bar{x} \pm s_x = 5 \pm 5,3$$

$$v_x = 1,048$$

Tabelle F 3 Frauen mit
schwerer Schlaf-
mittel-Intoxi-
kation

Pat.	Ursache	UAP (U/1)
G, I	F41	12
V, R		5
J, F	<u>Schwere Schlafmittel-Intoxikation</u>	9
C, F		0
H, M	$(n=8 / \bar{x} \pm s_x = 13 \pm 17 / V_x = 1,266)$	13
Sch, A		2
T, E		12
B, H		53
U, P	F42	42
Sch, A		15
Sch, E	<u>Schwere CO-Intoxikation</u>	21
Z, G	F43	15
V, H		27
Sch, H	<u>Schweres Schädel-Hirntrauma</u>	12
B, G		8
Z, I	F44	4
R, A	<u>Apoplexie</u>	15
Sch, K		8
K, E	<u>F45 Dekompensiertes Cor pulmonale</u>	6
	<u>F46 Varia</u>	
H, J	Herz-u. Atemstillstand, hyox. Cerebralschdg.	8
Sp, E	Zust. n. Reanimat. wg. Herz-u. Atemstillstand	27
A, E	Reinfarzierung i. Op. Gebiet n. Dünnd. Resektion, thromboemb. Kleinhirnininfarkt, Peritonitis	26
H, H	Hypoglykäm. Hirnschaden n. Insulin-SV	4
B, M	Akute Hepatose mit Coma hepat.	15
K, H	Cerebrales Coma b. Encephalitis	21
N, A	Decerebration n. dreimal. Reanimat. wg. Herz-und Atemstillstand	12
26 = n		$\bar{x} \pm s_x = 15 \pm 12$
		$V_x = 0,806$

Tabelle F 4 Frauen unter den Bedingungen der
Vita reducta

Die Umfänge (n) der einzelnen Gruppen sind relativ klein, und die einzelnen Meßwerte (x) ähneln offenbar nicht Normalverteilungen. Wir berechneten zwar zu jeder Gruppe die üblichen Parameter wie Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (s_x) und Variationskoeffizient (V_x). Aber es erschien uns weder sinnvoll noch berechtigt, zur Signifikanzuntersuchung parametrische Tests zu verwenden. Deshalb benutzten wir den WHITE-Test, nur in besonderen Fällen zusätzlich den U-Test, den X-Test (1) oder den Zeichen - Test (15). Für die Aussage "signifikant" nahmen wir als Minimalforderung eine einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,05$ an.

Bei den nierengesunden Männern (MO) fanden wir eine signifikant höhere UAP (Aminopeptidase-Aktivität im Urin) als bei den Frauen (FO). Deshalb verglichen wir die Meßwerte für beide Geschlechter getrennt. Dabei fielen zwei Asymmetrien auf:

a) Während bei den Männern in den Gruppen M11 und M12 kein Unterschied der UAP zu sichern war, zeigten die Frauen mit vorwiegend glomerulärer oder vasculärer Nephropathie (F12) eine signifikant höhere UAP als diejenigen mit einer vorwiegend tubulären Nephropathie (F11), aber auch als die Gruppen FO, F2 und F3. Trotzdem faßten wir wie bei den Männern ($M1 = M11 + M12$) auch die Frauen mit Nephropathien (F1) zu einer Gruppe aus F11 und F12 zusammen, um eine parallele und umfangsmäßig günstigere Vergleichsmöglichkeit zu gewinnen. Das erschien berechtigt, da die Signifikanzentscheidungen bezüglich der Gruppe F11 durch die Beimischung von F12 nicht verwischt wurden.

b) Nach der teilweisen Zusammenfassung der Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta zu einer Gruppe $F40 = F42 + F43 + F44 + F45 + F46$ ließen sich bei den Frauen ohne weiteres die schweren Schlafmittel-Intoxikationen

mit folglichlicher Vita reducta (F41) hinzunehmen, da die UAP in F41 nicht von der in F40 unterscheidbar, aber signifikant höher als in F3 war. Bei den Männern war dagegen die UAP in der kleinen entsprechenden Gruppe M41 nicht unterscheidbar von der in M3, aber geringer als in M40 ($= M42+M43+M44+M45+M46$). Dennoch faßten wir alle männlichen Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta zusammen zur Gruppe M4 = M40 + M41 wie bei den Frauen ($F4 = F40 + F41$). Dies erschien berechtigt, weil das geometrische Mittel der Variationskoeffizienten relativ günstiger bei der Bildung von M4 reduziert wurde als bei der Summierung von M3 und M41, weil die Signifikanzentscheidungen bezüglich der Gruppe M40 durch diese Zumschung nicht verschleiert wurden und weil wiederum eine parallele Betrachtung für Männer und Frauen ermöglicht wurde.

Bei einem Vergleich der Gruppen M0, M1, M2 und M3 ließen sich weder mit dem Zeichen-Test noch mit dem Rang-Test (nach KRUSKAL/WALLIS 1952 (15)) Unterschiede der UAP nachweisen, doch war die UAP in M4 signifikant höher als in allen diesen Gruppen.

Unter den Gruppen F0, F1, F2 und F3 war ebenfalls kein Unterschied der UAP nachweisbar. Es sei nochmals betont, daß bei unseren Untersuchungen die UAP in F12 signifikant höher erschien als in F0, F2 und F3, andererseits signifikant kleiner als in F4. Damit erwies sich die UAP in F4 signifikant höher als in F0, F1, F2 und F3.

Ein Unterschied der UAP zwischen M4 und F4 war nicht zu sichern, doch boten sich die größeren Kollektive ohne nachweisbare Unterschiede der UAP unter ihren Teilgruppen, einerseits $M = M0+M1+M2+M3$ und andererseits $F = F0+F1+F2+F3$, zum Vergleich der UAP bei Männern und Frauen an. Sie konnten ihrem Umfang nach als angenäherte Normalverteilungen

betrachtet werden. Der UAP-Unterschied $\bar{x}_M - \bar{x}_F = 6,58 - 4,84 = 1,74$ U/l wurde für eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,035 < 0,05$ gesichert.

Das letzte Diagramm (Abb.2) demonstriert für alle Patientengruppen die UAP - Mittelwerte ($\bar{x}$) mit ihrer Standardabweichung (s_x). Die Basen der Säulen entsprechen den Umfängen (n) der einzelnen Gruppen. Entlang den Signifikanzgrenzen (zwischen den Säulen horizontal und vertikal verlaufende, einfache und doppelte Linien) finden sich, den einzelnen Säulen zugeordnet, die zugehörigen einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeiten α .

Abb. 2

M4

WAP

26

WAP

10

2

0

n

26

18

16

14

28

32

28

15

33

(9)

26

F4

0,0112

(7,2)

0,0374

F3

F2

F1

F0

0,01149

18000

M0

M1

M2

M3

18000

18000

18000

18000

18000

18000

18000

18000

18000

18000

18000

VI DISKUSSION

Die zeitabhängigen Fehlerquellen bei der angewandten photometrischen Bestimmungsmethode sind für andere Diazoniumsalze schon früher beschrieben (21) und erklären zu einem gewissen Teil die große Streuung unserer Ergebnisse. Entgegen manchen Erfahrungen mit dialysiertem Urin (17,18) konnten wir uns von einer besonderen Stabilität der UAP nicht überzeugen (35). Gegenüber der Bestimmung im Sammelurin (13,17,18,19, 24,31,33) bevorzugten wir die Aktivitätsmessung in frischen Urinproben (6). Die noch offenen Fragen zur Substratspezifität, Enzymkinetik und Identifikation der AP, zu denen diese Untersuchung keinen Beitrag liefert, zwingen dazu, einen streng quantitativen Vergleich auf Untersuchungen mit gleichen Reaktionsbedingungen zu beschränken, sich im übrigen aber mit einem relativen Vergleich zu begnügen. Die eindeutigen tierexperimentellen Ergebnisse lassen sich nicht einfach auf die komplexen pathophysiologischen Verhältnisse beim Menschen übertragen.

Die UAP-Erhöhung wird im wesentlichen auf den Pathomechanismus einer Freisetzung intrazellulärer AP aus dem Nierenparenchym zurückgeführt (8,10,20,21,36,49). Andere Quellen der AP lassen sich jedoch unter pathologischen Bedingungen nicht ausschließen, insbesondere Zellen des urogenitalen Systems, Zellbestandteile des Harns und aus dem Serum eliminiertes Enzymprotein (18,25,54). Eine Abgabe von AP aus den enzymreichen Organen des männlichen Genitaltraktes, z.B. aus der Prostata (21), wäre eine Erklärung für die höhere UAP bei Männern (17,18,19,24). Diese Frage ist jedoch noch nicht beweiskräftig geklärt.

Da die UAP weder statistisch zum Schweregrad noch individuell zum Verlauf der Intoxikationen korreliert werden konnte, läßt sie sich als Kriterium der Schwere, des Verlaufs oder der Prognose von Hypnotica-Intoxikationen nicht verwerten. Sie stellt auch keinen Indikator für eine renale Schädigung durch Hypnotica dar, wie vergleichsweise besonders von der Urinaktivität der LDH in Einzelfällen oraler Salicylatgabe behauptet ist (13,24).

Ob die nachgewiesene UAP-Erhöhung bei der Vita reducta renal verursacht ist, läßt sich schwer entscheiden. Für eine renale Deutung spricht die zeitliche Beziehung zu Symptomen des ANV, was mit fremden Beobachtungen übereinstimmt (6,7,10). Andererseits fällt auf, daß die UAP nach unseren Untersuchungen bei typischem ANV nicht in gleichem Ausmaß und gleicher Häufigkeit anstieg wie präfinal bei der Vita reducta und bei den Nephropathien nicht signifikant höher lag als bei Nierengesunden. Diese Einschränkungen der nierenspezifischen Aussagekraft (31) entsprechen Mitteilungen über bei einem Teil der Nephropathien fehlende (10,26) und andererseits unspezifisch beobachtete UAP-Erhöhrungen ohne renale Ursache, wie sie aus Tabelle 1 hervorgehen. Steigen präfinal die Serumkonzentrationen des Kreatinins und des Harnstoffs an oder tritt eine Oligurie auf, hat dieses Nierenversagen als präfinales Symptom zu gelten, erreicht aber keine nosologische Qualifikation mehr. Da in dieser Situation nur bei der Vita reducta eine repräsentative UAP-Zunahme auffiel und die UAP hierbei überhaupt höher lag, muß man den pathophysiologischen Bedingungen, die durch diesen Begriff charakterisiert sind (30,38), eine entscheidende kausale Bedeutung einräumen.

Autoptische Analysen zeigen an den Nieren bei Barbitursäure-Vergiftungen nach genügend langem Verlauf Nekrosen

der Zellen der Hauptstücke und Glomerula, bei CO-Intoxikationen besonders der Hauptstücke und bei Schädel-Hirntraumata zunächst der Henle'schen Schleifen (2), andererseits werden bei dem niedrigen Prozentsatz akuter Nephrosen bei der Vita reducta die pathomorphologischen Veränderungen der glomerulären Kapillaren hervorgehoben, die formal einer fokalen Glomerulonephritis gleichen (3o). Pathogenetisch sind diese Schäden weniger mit angiitischen Veränderungen der kleinen Arterien als mit Zeichen von Mikrozirkulationsstörungen allgemeiner Art oder verschiedener Verteilung (3o) und mit intrarenalen Blutverteilungsstörungen (2) in Zusammenhang zu bringen. Es liegt nahe, daß energetisch empfindliche Zellen wie beispielsweise im Nierenparenchym unter der Wirkung peripherer Zirkulationsstörungen mit ihren Folgen der Gewebshypoxie und -acidose ihre funktionelle und morphologische Integrität verlieren.

Die Auffassung, daß gerade die nur dosiert geschädigten Nephren die UAP-Erhöhung verursachen (1o,23,26), erklärt am besten die extrarenal und präfinal (8,1o) bedingten UAP-Steigerungen, diejenigen bei medikamentöser Einwirkung auf vorgeschädigte Nieren (8,9) und die eher erniedrigte UAP bei chronischen Nephropathien, die nicht übereinstimmend (25) angegeben ist (8). Dieser Betrachtungsweise entsprechend erscheint uns synoptisch die UAP-Erhöhung nicht als "renales" Symptom, sondern als eines der Symptome der "Vita reducta", selbst wenn die AP tatsächlich vermehrt aus Nierenzellen in den Harn freigesetzt würde.

Einen spezifischen Aussagewert über das Nierenparenchym können wir der UAP nach diesen Überlegungen und unseren Untersuchungen nicht zubilligen. Wegen der erheblichen Standardabweichung stellt sie im Einzelfall auch zur Beurteilung der Vita reducta und ihres Verlaufes kein praktisch verwertbares Kriterium dar.

VII ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Mit der angegebenen Methode zeigte die Amino-peptidase - Aktivität im Urin (UAP) eine erhebliche Standardabweichung und bei Männern, wie bekannt, einen signifikant höheren Betrag als bei Frauen.
- 2) Bei Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta war die UAP signifikant erhöht und stieg individuell deutlich an, wenn präfinal Symptome des akuten Nierenversagens auftraten.
- 3) Unterschiede der UAP bei Nierengesunden, Nierenkranken und Patienten mit Schlafmittel-Vergiftungen ließen sich statistisch nicht sichern.
- 4) Damit erschien die UAP zur Beurteilung von Nephropathien oder Hypnotica-Intoxikationen nicht geeignet.
Im Einzelfall war sie außerdem weder als Kriterium der Vita reducta noch ihrer Verlaufsbeurteilung praktisch verwertbar.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, J.
Einführung in die medizinische Statistik
VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin 1963
2. ADEBAHR, G.
Die Niere bei Gehirnschäden infolge Barbiturat-
vergiftung und Schädelhirntrauma
Arch.Toxikol. 19, 169 - 195, 1961
3. BECKER, J., H. EBNER und K.-H. KÄRCHER
Neue Möglichkeiten zum Studium der klinischen
Strahlenwirkung
Strahlentherapie 109, 357 - 373, 1959
4. BEHAL, F. J., R. D. HAMILTON, Ch. B. KANAVAGE and
E. C. KELLY
Studies on Amino-peptidases in Human Blood
Arch.Biochem. 100, 308 - 312, 1963
5. BERGER, J. and M. JOHNSON
The Occurrence of Leucylpeptidase
J.biol.Chem. 133, 157 - 172, 1940
6. BERGMANN, H., S. ESTRICH, F. SCHELER und M. SCHMIDT
Die Leucinaminopeptidase im Harn, ein "nieren-
spezifisches" Enzym?
Ärztl.Lab. 9, 255 - 260, 1963
7. BERGMANN, H. und F. SCHELER
Die Leucin-Aminopeptidase-Ausscheidung beim
akuten Nierenversagen
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 69, 732 - 735, 1963
8. BERGMANN, H., F. SCHELER, S. ESTRICH und M. SCHMIDT
Der Nachweis tubulärer Funktionsstörungen der
Niere durch Bestimmung der Amino-peptidase-
Aktivität im Harn
Klin.Wschr. 42, 275 - 279, 1964

9. BERGMANN, H. und F. TRUSS
Harnenzyme als Indikator tubulärer Nierenschäden
Med. Welt 34, 1760 - 1764, 1964
10. BERGMANN, H., F. TRUSS und K. ZIEB
Erfassung akuter Nierenschäden durch ferment-
chemische Untersuchungen
Verh. dtsch. Ges. Urol. 197 - 203, 1966
11. BRATTON, A. C. and E. K. MARSHALL jr.
A New Coupling Component for Sulfanilamide
Determination
J. biol. Chem. 128, 537 - 550, 1939
12. BURSTONE, M. S. and J. E. FOLK
Histochemical Demonstration of Amino-peptidase
J. Histochem. Cytochem. 4, 217 - 226, 1956
13. DUBACH, U. C. und W. JÖSCH
Urinenzyme nach medikamentöser Nierenreizung
durch Salicylat
Schweiz. med. Wschr. 97, 1314 - 1317, 1967
14. DUBACH, U. C. und W. JÖSCH
Verhalten von Enzymen in Nierengewebe, Urin und
Serum nach toxischer Schädigung des Nephrons an
der Ratte
Enzymol. biol. clin. (Basel) 8, 401 - 412, 1967
15. FERGUSON, G. A.
Statistical Analysis in Psychology and Education
McGraw-Hill Book Company, New York 1966, 2. Aufl.

16. FOLK, J.E. and M.S. BURSTONE
Chromogenic Leucyl Substrates for Aminopeptidase and Papain
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 89, 473 - 476, 1955
17. GOLDBARG, J.A., E.P. PINEDA and A.M. RUTENBURG
The Measurement of Activity of Leucine Aminopeptidase in Serum, Urine, Bile and Tissues
Amer. J. clin. Path. 32, 571 - 575, 1959
18. GOLDBARG, J.A. and A.M. RUTENBURG
The Colorimetric Determination of Leucine Aminopeptidase in Urine and Serum of normal Subjects and Patients with Cancer and other Diseases
Cancer, (Philad) 11, 283 - 291, 1958
19. GOLISCH, G.
Die Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Harn von Patienten mit malignen Tumoren
Klin. Wschr. 38, 968 - 970, 1960
20. GOMORI, G.
Chromogenic Substrates for Aminopeptidase
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 87, 559 - 561, 1954
21. GREEN, M.N., K.-Ch. TSOU, R. BRESSLER and A.M. SELIGMAN
The Colorimetric Determination of Leucine Aminopeptidase Activity with L-Leucyl- β -Naphthylamide Hydrochloride
Arch. Biochem. 57, 458 - 474, 1955
22. HANSON, H., P. BOHLEY und H.-G. MANNSFELD
Zur Verwendung von L-Leucin- β -Naphthylamid als spezifisches Substrat für Bestimmungen von LAP
Clin. chim. Acta 8, 555 - 564, 1963

23. HIERHOLZER, G. und J. REHN
Zur Pathophysiologie und klinischen Bedeutung
des Fermentaustritts aus Zellen
M Schr. Unfallheilk. 71, 169 - 180, 1968
24. JÖSCH, W. und U. C. DUBACH
Urin - Arylamidase
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 59 - 63, 1967
25. KLAUS, D.
Über Amino-peptidase im menschlichen Organismus
Ärztl. Forsch. 15, 548 - 553, 1961
16, 9 - 23, 1962
26. KÖRNER, F. und H. HOFFMANN
Die Leucin-Amino-peptidaseausscheidung im Harn bei
verschiedenen Nierenschädigungen
Verh. dtsch. Ges. Urol. 59 - 62, 1966
27. KOWLESSAR, O. D., L. J. HAEFFNER and M. H. SLEISINGER
Localization of Leucine Amino-peptidase in Serum
and Body Fluids by Starch Gel Electrophoresis
J. Clin. Invest. 39, 671 - 675, 1960
28. LINDERSTRÖM-LANG, K.
Über Darmerepsin
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 182, 151 - 174, 1929
29. MAHADEVAN, S. and A. L. TAPPEL
Arylamidases of Rat Liver and Kidney
J. biol. Chem. 242, 2369 - 2374, 1967
30. MASSHOFF, W.
Allgemeine und spezielle Pathologie der Vita
reducta
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 59 - 84, 1963

31. MATTENHEIMER, H.

Enzymbestimmungen im Urin als diagnostisches
Hilfsmittel

Dtsch.med.Wschr. 92, 2075 - 2077, 1967

32. MONIS, B.

Electrophoretic Evidence for Isozymes of Arylamidase ("Aminopeptidase") in the Rat.
I Renal, Serum and Urinary Enzymes Splitting DL-Alanyl-2-Naphthylamide and L-Leucyl-2-Naphthylamide
J.Histochem.Cytochem. 12, 869 - 874, 1964

33. MULLAN, D.P.

Urinary Excretion of Leucine Aminopeptidase in
Pregnancy

J.clin.Path. 20, 660 - 664, 1967

34. NACHLAS, M.M., D.T.CRAWFORD and A.M.SELIGMAN

The Histochemical Demonstration of Leucine Aminopeptidase

J.Histochem.Cytochem. 5, 264 - 278, 1957

35. NACHLAS, M.M., T.P.GOLDSTEIN and A.M.SELIGMAN

An Evaluation of Aminopeptidase Specificity with
Seven Chromogenic Substrates

Arch.Biochem. 97, 223 - 231, 1962

36. NACHLAS, M.M., B.MONIS, D.ROSENBLATT and A.M.SELIGMAN

Improvement in the Histochemical Localization of
Leucine Aminopeptidase with a New Substrate
L-Leucyl-4-Methoxy-2-Naphthylamide

J.biophys.biochem.Cytol. 7, 261 - 264, 1960

37. NAGEL, W. und F.WILLIG

Verteilung von proteolytischen Enzymen in Organen
und Zellbestandteilen

Naturwissenschaften 51, 115, 1964

38. NEUHAUS, G.A.
Pathophysiologie und Klinik von Erkrankungen bei
Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 69, 16- 39, 1963
39. PATTERSON, E.K., A. KEPPEL, S.-H. HSIAO
Evidence from Purification Procedures that the
Enzyme with hydrolyses L-Leucyl- β -naphthylamid
is not the classical Leucine Aminopeptidase
J.Histochem.Cytochem. 9, 609, 1961
40. PEARSON, B., P. WOLF and M. ANDREWS
Histochemical Demonstration of Aminopeptidase
by Means of DL-N-(5-bromo-indol-3-yl) Leucinamide
Hydrobromide
J.Histochem.Cytochem. 10, 673 - 674, 1962
41. RAAB, W.
Experimentelle Untersuchungen über Veränderungen
der "Leucinaminopeptidase"-Aktivität des Harnes
Wien.klin.Wschr. 78, 364 - 369, 1966
42. RAAB, W.
Nierenveränderungen durch Schlangengift
Naturwissenschaften 53, 43 - 44, 1966
43. RAAB, W. und M. HOHENEGGER
Renale Enzymausscheidung bei hypokalämischer
Nephrose
Wien.klin.Wschr. 80, 402 - 405, 1968
44. RAAB, W. und E. KAISER
Die "LAP"-Aktivität des Rattenharnes nach Verab-
reichung einer mastzellerschöpfenden Substanz
Experientia (Basel) 21, 720, 1965
45. Report of the Commission on Enzymes of the Inter-
national Union of Biochemistry 1961
Oxford, Pergamon Press 1961

46. ROBINSON, G.B.
The Distribution of Peptidases in Subcellular
Fractions from the Mucosa of the Small Intestine
of the Rat
Biochem.J. 88, 162 - 168, 1963
47. SCHOBEL, B. und F. WEWALKA
Die Heterogenität der Leucinaminopeptidase
Klin. Wschr. 40, 1048 - 1056, 1962
48. SMITH, E.E. and A.M. RUTENBURG
Electrophoretic Behaviour of an Aminopeptidase
of Human Tissues and Serum
Nature (Lond.) 197, 800 - 801, 1963
49. SMITH, E.E. and A.M. RUTENBURG
Starch-Gel Electrophoresis of Human Tissues
which Hydrolyze L-Leucyl- β -Naphthylamide
Science 152, 1256 - 1257, 1966
50. SMITH, E.L.
The Specificity of certain Peptidases
Adv. Enzymol. 12, 191 - 257, 1951
51. SMITH, E.L. and W.J. POLGLASE
The Specificity of Leucine aminopeptidase.
II. Optical and Side Chain Specificity
J. Biol. Chem. 180, 1209 - 1223, 1949
52. SMITH, E.L. and D.H. SPACKMAN
Leucine aminopeptidase.
V. Activation, Specificity and Mechanism of
Action
J. Biol. Chem. 212, 271 - 299, 1955
53. SPACKMAN, D.H., E.L. SMITH and D.M. BROWN
Leucine aminopeptidase.
IV. Isolation and Properties of the Enzyme
from Swine Kidney
J. Biol. Chem. 212, 255 - 269, 1955

54. SZÁSZ, G., P. BARANYAI, ZS. CZIRBESZ und P. CSAKI
Über die Enzymurie bei nephrotischem Syndrom
Klin. Wschr. 43, 783 - 788, 1965

55. WACHSMUTH, E. D.
Vergleichende Untersuchungen zur Wirkungsweise
von Amino-peptidase
Biochem. Z. 344, 361 - 374, 1966

56. WALDSCHMIDT-LEITZ, E. und L. KELLER
Zur Frage der Existenz einer Leucyl-Peptidase
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 309, 228 - 238, 1957

Herrn Professor Dr.Neuhaus danke ich sehr für die Überlassung des Themas und seine Überwachung der Arbeit.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Auswahl und Beurteilung der Patienten bin ich der Leiterin des Reanimationszentrums der Klinik, Frau Dr.Ibe, Herrn Dr.Humpert und allen anderen Ärzten des Reanimationszentrums zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

=====

Am 5.6.1939 wurde ich als erster Sohn des Facharztes Dr.med.Fritz Grosse und seiner Ehefrau Sigrid, geb. Kaskeline, in Berlin geboren.

Nach dem Schulbesuch in Berlin und Kassel und meiner Reifeprüfung am 24.2.1959 am Friedrichsgymnasium in Kassel studierte ich an der Universität Würzburg zwei Semester Physik und seit 1960 Medizin.

Dem ersten klinischen Semester in Marburg folgte der letzte Teil meines Studiums an der Freien Universität Berlin.

Nach der ärztlichen Prüfung am 16.4.1966 und meiner Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken arbeite ich seit dem 1.5.1968 als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend.

Druck:

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45

